

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: **ES 2 068 891**

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 307/87, A61K 31/34

//C07B 57/00, C07C 255/00

C07C 303/00, C07C 309/00

⑫

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧⑥ Número de solicitud europea: **89305532.7**

⑧⑥ Fecha de presentación : **01.06.89**

⑧⑦ Número de publicación de la solicitud: **0 347 066**

⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.89**

⑤④ Título: **Nuevos enantiómeros y su aislamiento.**

③⑦ Prioridad: **14.06.88 GB 8814057**

④⑤ Fecha de la publicación de la mención BOPI:  
**01.05.95**

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de patente:  
**01.05.95**

⑦③ Titular/es: **H. Lundbeck A/S**  
**Ottiliavej 7-9**  
**DK-2500 Kobenhavn-Valby, DK**

⑦② Inventor/es: **Boegesoe, Klaus Peter y**  
**Perregaard, Jens**

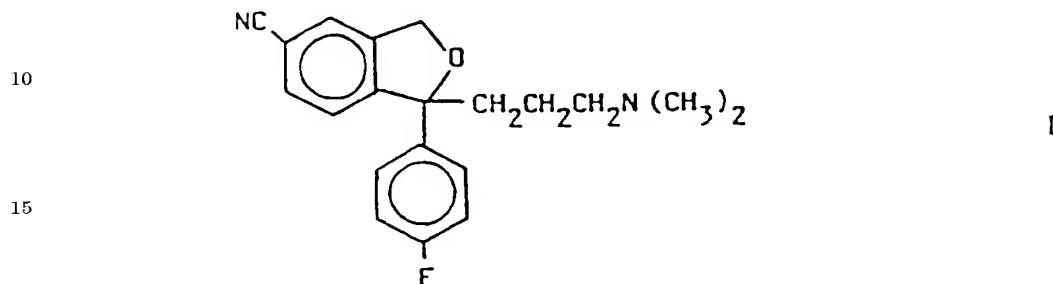
⑦④ Agente: **Elzaburu Márquez, Fernando**

**Aviso:** En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (artº 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCION

La presente invención se refiere a los dos nuevos enantiómeros del medicamento antidepresivo 1 - (3 - dimetil - aminopropil) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1,3 - dihidroisobenzofurano(5) - carbonitrilo (citalopram)

de fórmula I siguiente:



y al uso de estos enantiómeros como compuestos antidepresivos así como a su posible uso en geriatría o en la curación de la obesidad o del alcoholismo.

Esta invención incluye además las sales farmacéuticamente aceptables de los enantiómeros del compuesto I formadas con ácidos no tóxicos orgánicos o inorgánicos. Dichas sales se preparan fácilmente por métodos conocidos en la técnica. La base se hace reaccionar bien con la cantidad calculada de ácido orgánico o inorgánico en un disolvente miscible con el agua, tal como acetona o etanol, con aislamiento de la sal por concentración y enfriamiento o bien con un exceso del ácido en un disolvente inmiscible con el agua, tal como éter etílico, acetato de etilo o diclorometano, con separación directa de la sal deseada. Ejemplos típicos de dichas sales orgánicas son las formadas con los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, pamoico, succínico, oxálico, salicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p - amino - benzoico, glutámico, benceno - sulfónico y ácido teofilin - acético, así como las 8 - haloteofilinas, por ejemplo la 8 - bromoteofilina.

Ejemplos típicos de dichas sales inorgánicas son las formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico.

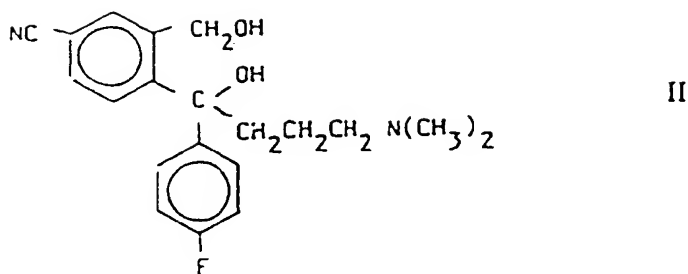
Por supuesto, estas sales se pueden preparar también por el método convencional de la doble descomposición de las sales apropiadas, que es bien conocido en la técnica.

Además, se ha encontrado que se pueden obtener sales no higroscópicas de adición de ácido mediante técnicas convencionales de liofilización a partir de soluciones acuosas de sales apropiadas de los tipos anteriormente mencionados.

La invención se refiere además de un método para resolver el racemato de I en los isómeros individuales.

El citalopram, que ha sido descrito, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 4.136.193, ha demostrado ser un compuesto antidepresivo eficaz en el hombre (Referencia : A. Gravem et al., Acta psychiat. Scand., n° 75, páginas 478 - 486 (1987)). Todo el trabajo de desarrollo de este compuesto se ha realizado con el racemato. Se ha demostrado farmacológicamente que el citalopram es un inhibidor muy selectivo de la reabsorción del 5 - HT. Los intentos anteriores de cristalizar las sales diastereoisoméricas de los enantiómeros del citalopram habían fallado.

Sorprendentemente, se ha demostrado ahora que es posible resolver el producto intermedio 4 - [4 - (dimetilamino) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1 - hidroxil - 1 - butil] - 3 - (hidroximetil)benzonitrilo, II, en sus enantiómeros y finalmente de una forma estereoselectiva convertir estos enantiómeros en los correspondientes enantiómeros del citalopram. Del mismo modo, los monoésteres de II formados con ácidos carboxílicos ópticamente activos pueden separarse en sus correspondientes diastereoisómeros y posteriormente convertirse directamente en los enantiómeros del citalopram mediante una reacción estereoselectiva de cierre de anillo. El producto intermedio diol, II, se describe, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 4.650.884 como una mezcla racémica.



15 Los enantiómeros del producto intermedio de fórmula II así como los monoésteres entran igualmente dentro del alcance de la presente invención.

Además, se ha demostrado sorprendentemente que casi toda la inhibición de la absorción de 5 - HT residía en el enantiómero (+) - citalopram.

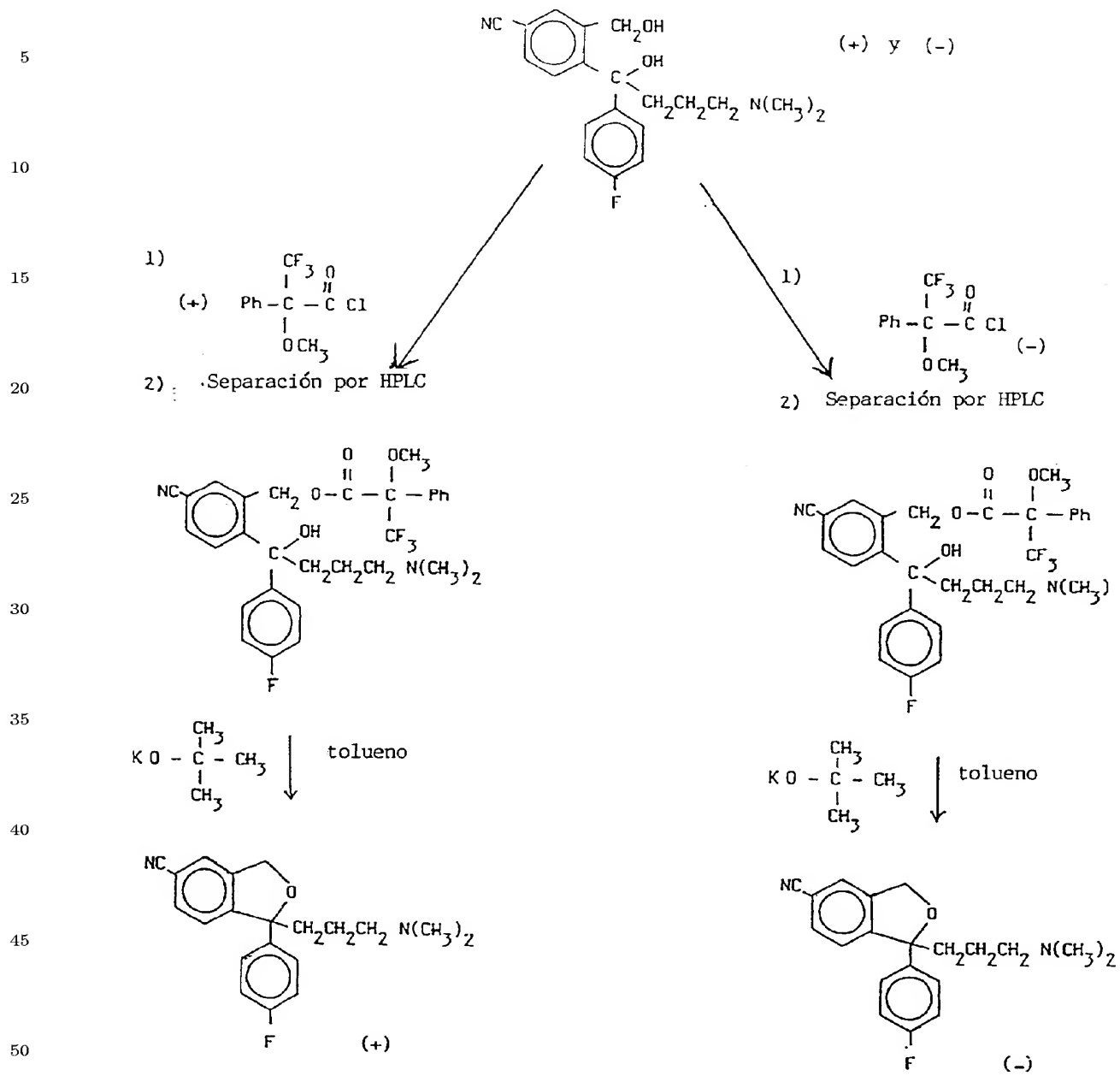
20 La presente invención incluye además un nuevo método de sintetizar el compuesto I a partir del compuesto diol II por esterificación del grupo alcoholico primario en un éster lábil, que en presencia de una base experimenta un cierre espontáneo del anillo hasta citalopram o, si se esterifica un compuesto II enantioméricamente puro, se produce el correspondiente enantiómero de citalopram con total conservación de la configuración.

25 Según la invención, el compuesto II se hace reaccionar con:

- 30 a) Un derivado ácido enantioméricamente puro tal como cloruro de ácido, anhídrido o éster lábil como, por ejemplo, se ilustra en el esquema de reacción I mediante el cloruro de (+) - ó (-) -  $\alpha$  - metoxi -  $\alpha$  - trifluorometilfenilacetilo. La reacción se realiza preferentemente en un disolvente orgánico inerte como, por ejemplo, tolueno, diclorometano o tetrahydrofurano. Se añade una base (triethylamina, N,N - dimetilnilina, piridina o similares) para neutralizar el ácido clorhídrico liberado. Posteriormente se separan los diastereoisómeros mediante HPLC o cristalización fraccionada. Los diastereoisómeros así purificados se separan finalmente tratándolos con una base fuerte (por ejemplo, un alcóxido) en un disolvente orgánico inerte como, por ejemplo, tolueno, tetrahydrofurano, o dimetoxietano produciendo respectivamente los enantiómeros puros de citalopram. La reacción de cierre del anillo se realiza preferentemente a temperaturas relativamente bajas (desde - 20°C hasta temperatura ambiente).

40 (Ver Esquema en la página siguiente.)

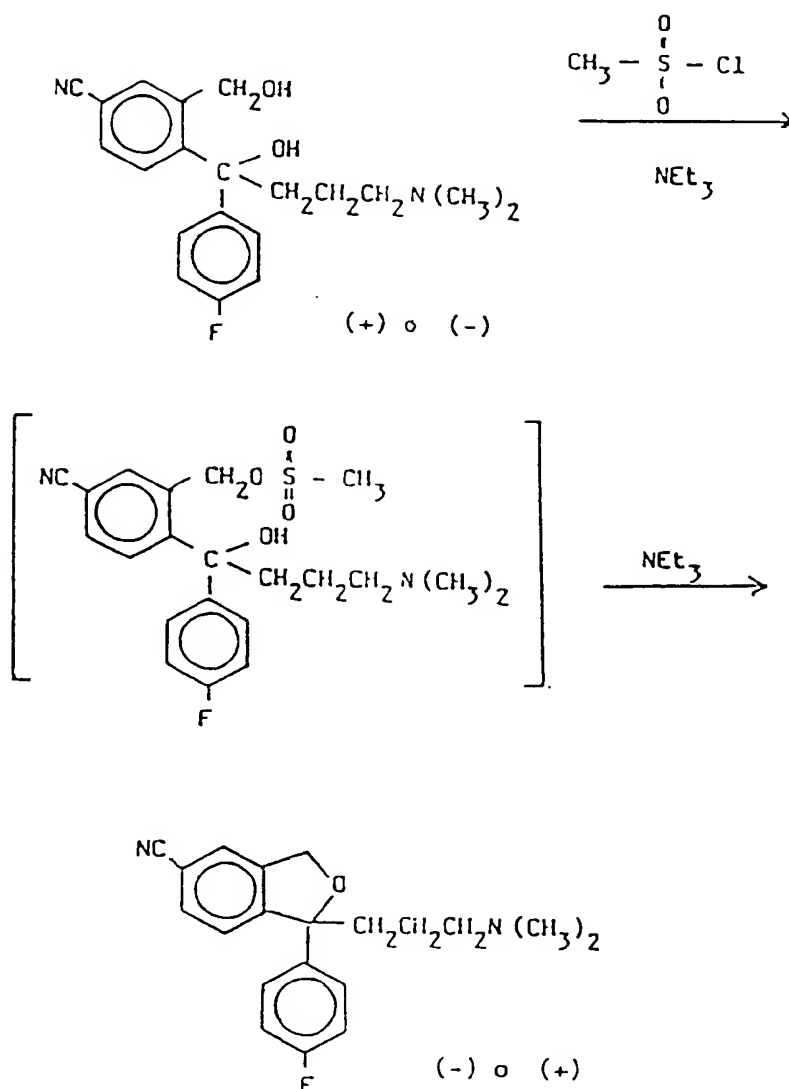
Esquema de Reacción I



b) Los enantiómeros de un ácido ópticamente activo, dando sucesivamente las sales diastereoisoméricas puras. Se emplean adecuadamente los antípodas ópticos del ácido tartárico, ácido di - benzoil-tartárico, ácido di - (p - toluil) tartárico, ácido bisnaftilfosfórico, ácido 10 - canforsulfónico y similares.

c) El cierre estereoselectivo del anillo de los enantiómeros puros de II preparados como en b) se realiza a través de un éster lábil como, por ejemplo, de metansulfonilo, p - toluenosulfonilo, 10 - canforsulfonilo, trifluoracetilo o trifluormetansulfonilo con adición simultánea de una base (trietilamina, dimetilanilina o piridina) en un disolvente orgánico inerte a 0°C. La reacción de cierre del anillo se ilustra con el ejemplo del esquema de reacción II:

*Esquema de Reacción II*



## Ejemplo 1

*Resolución por el método a)*

5 A 11 g del ácido (+) -  $\alpha$  - metoxi -  $\alpha$  - trifluorometilacético disueltos en 25 ml de cloroformo se añadieron 50 ml de cloruro de tionilo y unas pocas gotas de dimetilformamida. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se evaporó con tolueno, dejando el cloruro de (+) -  $\alpha$  - metoxi -  $\alpha$  - trifluorometilacetilo como un líquido. Este líquido se diluyó con 50 ml de diclorometano y se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de 17 g de 4 - [4 - (dimetilamino)

10 - 1 - (4' - fluorofenil) - 1 - hidroxil - 1 - butil] - 3 - (hidroximetil)benzonitrilo, II, y 8 ml de trietilamina en 150 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante otra hora a temperatura ambiente, se lavó posteriormente con salmuera, se secó (con  $\text{MgSO}_4$ ) y el disolvente se evaporó al vacío por debajo de 30°C dando 20 g del éster como una mezcla diastereoisomérica. Purificando repetidamente por HPLC (elución con acetato de etilo/tetrahidrofurano 9:1 conteniendo un 4% de trietilamina) y recogiendo

15 sólo 5 - 10% de la sustancia inicial en el pico principal, se aisló 1,1 g de compuesto enantioméricamente puro.

La sustancia así aislada se disolvió en tolueno seco (50 ml) y se añadió a una suspensión de 0,3 g de t - butóxido potásico en 20 ml de tolueno a 0°C. La solución de tolueno se lavó con agua, se secó (con  $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó el disolvente rindiendo 0,6 g de (+) - 1 - (dimetilaminopropil - 1 - (4' - fluorofenil) - 1,3 - dihidroisobenzofuran - 5 - carbonitrilo en forma de aceite.  $[\alpha]_D = +11,81^\circ$  (c=1,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) (determinado con una sustancia que contiene un 10% peso/peso de metanol). La pureza óptica se determinó por espectroscopía de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  como disolvente) (instrumento Bruker AC - 250 MHz) añadiendo un exceso de 10:1 peso/peso del reactivo quiral ( - ) - 2,2,2 - trifluor - 1 - (9 - antril)etanol. Pureza óptica

25 : 99,6%. De una forma totalmente análoga se sintetizó el ( - ) - 1 - (3 - dimetilaminopropil) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1,3 - dihidroisobenzofuran - 5 - carbonitrilo.  $[\alpha]_D = -12,34^\circ$  (c=1,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) (determinado con una sustancia que contiene un 10% peso/peso de metanol). Pureza óptica : 99,9%.

## Ejemplo 2

30 *Resolución por los métodos b) y c)*

A una solución de 85 g de hidrobromuro de 4 - [4 - (dimetilamino) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1 - hidroxil - 1 - butil] - 3 - (hidroximetil)benzonitrilo en 500 ml de agua se añadieron 200 ml de solución 2M de NaOH

35 enfriada con hielo y 500 ml de éter. La mezcla se agitó durante media hora, se separó la fase etérea, se secó (con  $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó el éter. El aceite restante se disolvió en 400 ml de 2 - propanol a 40°C, y se añadieron con agitación vigorosa 40 g de ácido (+) - di - p - toluiltartárico (en forma de hidrato). Después de un corto período de tiempo empezó la cristalización. Después de 3 horas de agitación, se separó la sal precipitada por filtración y se secó rindiendo 29,2 g (55,1%) de la sal de ( - ) - 4 - [4 - (dimetilamino) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1 - hidroxil - 1 - butil] - 3 - (hidroximetil)benzonitrilo, hemi y ácido

40 (+) - di - p - - toluiltartárico. Punto de fusión : 134 - 135°C,  $[\alpha]_D = +10,0^\circ$  (c=1,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ). El filtrado se emplea más adelante.

A una solución enfriada con hielo de 14 g del isómero ( - ) obtenido antes como base en 300 ml de tolueno seco se añadieron 16 ml de trietilamina, y 3,6 ml de cloruro de metansulfonilo en 20 ml de tolueno seco se añadieron gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante media hora, se lavó con salmuera, se secó (con  $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó el disolvente. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía de columna dando 8 g de (+) - 1 - (3 - dimetilaminopropil) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1,3 - dihidroisobenzofuran - 5 - carbonitrilo.  $[\alpha]_D = +12,33^\circ$  (c=1,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

50 La sal de ácido oxálico del isómero (+) se cristalizó desde acetona. Punto de fusión : 147 - 148°C,  $[\alpha]_D = +12,31^\circ$  (c=1,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

La sal de ácido pamoico del isómero (+) se preparó de la siguiente manera: A 1,8 g de la base del isómero (+) se añadieron 2 g de ácido pamoico en 25 ml de MeOH. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración rindiendo 3,0 g de la sal de ácido pamoico. Punto de fusión : 264 - 266°C,  $[\alpha]_D = +13,88^\circ$  (c=1, dimetilformamida).

60 Un compuesto de adición 2:1 del isómero (+) con ácido L(+) - tartárico se preparó de la siguiente manera: 4 g del isómero (+) - en forma de base se disolvieron en 100 ml de éter dietílico y se extrajeron con agitación en 100 ml de agua conteniendo 0,8 g de ácido L(+) - tartárico. Se separó la fase orgánica

y se desechó. La fase acuosa se liofilizó a vacío (0,1 mm de Hg) durante 18 horas dejando 3,8 g del compuesto del epígrafe como un polvo blanco. Este compuesto de adición fue estable y no higroscópico.

De una manera correspondiente a la anterior a través de la sal de (+) - 4 - [4 - (dimetilamino) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1 - hidroxil - 1 - butil] - 3 - (hidroximetil)benzonitrilo, hemi - - ácido ( - ) - di - (p - toluil) tartárico  $[\alpha]_D = - 8,9^\circ$  (c=1, CH<sub>3</sub>OH) que se convirtió en el correspondiente diol base  $[\alpha]_D = +61,1^\circ$  (c=1, CH<sub>3</sub>OH) y finalmente la reacción de cierre del anillo rindió 10 g de ( - ) - 1 - (3 - dimetilaminopropil) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1,3 - dihidroisobenzofuran - 5 - carbonitrilo.  $[\alpha]_D = - 12,1^\circ$  (c=1, CH<sub>3</sub>OH).

La sal de ácido oxálico del isómero ( - ) se cristalizó en acetona. Punto de fusión : 147 - 148°C,  $[\alpha]_D = - 12,08^\circ$  (c=1, CH<sub>3</sub>OH).

### Ejemplo 3

#### Preparación de citalopram por el método c)

A una solución enfriada con hielo de 28 g del diol base racémico, II, en 500 ml de diclorometano, se añadieron 32 ml de trietilamina, y se añadieron gota a gota 7,5 g de cloruro de metansulfonilo en 30 ml de diclorometano durante media hora. La mezcla de reacción se lavó dos veces con una solución 0,1 M de NaOH, se separó la fase orgánica, se secó (con MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente, dejando 21,5 g de (+) - citalopram del epígrafe como una base cristalina. El material así obtenido se disolvió en una mezcla (2:1) de 2 - propanol y metanol y se introdujo una cantidad equivalente de HBr gaseoso. Se dejó reposar la mezcla durante la noche y el hidrobromuro precipitado se separó por filtración.

Rendimiento : 26 g con un punto de fusión de 184 - 186°C.

Se ensayó la capacidad de los enantiómeros del ejemplo 1 para bloquear la reabsorción de 5 - HT mediante métodos de ensayo estándar y fiables. Los resultados se exponen en la Tabla 1 comparándolos con la mezcla racémica de citalopram.

#### Potenciación de 5 - htp

El ensayo evalúa la capacidad de la sustancia para potenciar el efecto del 5 - HTP, que resulta en el desarrollo del síndrome de 5 - HT (Christensen, Fjalland, Pedersen, Danneskiold - Samsøe y Svendsen; European J. Pharmacol. 41, 153 - 162, 1977).

#### Procedimiento

Cada grupo de tratamiento consta de 3 ratones, y dos grupos son tratados con la dosis de ensayo más alta. Se incluyen un grupo testigo tratado solamente con 5 - HTP y un grupo tratado con 10 mg/kg de citalopram y con 5 - HTP se emplea como referencia de síndrome completo de 5 - HT.

#### Ruta de administración

30 minutos después de la administración de la sustancia de ensayo, se les da a los otros grupos 5 - HTP (100 mg/kg) por vía i.v. (tiempo de inyección : 5 - 10 segundos). Después de esta dosis normal de 5 - HTP, los ratones no tratados permanecen no afectados, pero si los animales han sido tratados previamente con una sustancia, que inhiba la absorción de 5 - HT o que sea un agonista de 5 - HT, se producirá un síndrome de 5 - HTP. Los síntomas son los mismos descritos anteriormente : 1) excitación, 2) temblor, y 3) abducción de los miembros traseros. Los animales se observaron durante 15 minutos y se dio a cada animal un punto por cada síntoma presente. De nuevo los resultados se expresan en fracciones: 0/9, 1/9, ..., 9/9, donde 0, 1 ..., 9 son el número de puntos por grupo después de la dosis en cuestión. El valor de la DE<sub>50</sub> se calculó por análisis de probabilidad logarítmica.

#### Inhibición de la absorción de <sup>3</sup>H - serotonina en sinaptosomas de cerebro de ratas

Mediante este método la inhibición por los fármacos de la absorción de <sup>3</sup>H - serotonina (<sup>3</sup>H - 5 - HT) (10 nM) en las sinaptosomas de cerebro de rata se determina *in vitro*. El método y los resultados aparecen en Hyttel, Psychopharmacology 1978, 60, 13 - 18; Hyttel, Prog. Neuro - Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 1982, 6, 277 - 295; Hyttel & Larsen, Acta pharmacol. tox. 1985, 56, suplemento 1, 146 - 153.

*Procedimiento*

Ratas machos (125 - 250 g) Wistar (Mol:Wist) se sacrificaron decapitándolas y se desangraron. Los tejidos del cerebro (menos el cerebelo) se homogeneizaron suavemente (homogeneizador de vidrio con teflón) en 40 volúmenes (peso/volumen) de una solución enfriada con hielo 0,32 M de sacarosa conteniendo 1 mM de nialamida. La fracción P<sub>2</sub> (fracción sinaptosómica) se obtuvo por centrifugación (600 g, 10 minutos y 25.000 g, 55 minutos, 4°C) y se suspendió en 800 volúmenes de un tampón de Krebs - Ringer - fosfato modificado, pH 7,4.

A 4000 µl de la suspensión sinaptosómica (5 mg de tejido original) sobre hielo se añadieron 100 µl de la sustancia de ensayo en agua. Después de una incubación previa a 37°C durante 5 minutos, se añadieron 100 µl de <sup>3</sup>H - 1 - NA (concentración final 10 nM) y se incubaron las muestras durante 10 minutos a 37°C. La incubación se concluyó filtrando las muestras bajo vacío a través de filtros Whatman GF/F con un lavado con 5 ml de tampón conteniendo 10 µM de 5 - HT no marcado. Los filtros se colocaron en viales de recuento y se añadieron 4 ml de un líquido apropiado de centelleo (por ejemplo Picofluor <sup>TM</sup> 15). Después de agitar durante 1 hora y dejar reposar en la oscuridad durante 2 horas, se determinó el contenido en radiactividad por recuento de centelleo de líquidos. La absorción se obtiene restando lo enlazado no específicamente y el transporte pasivo medido en presencia de 10 µM de citalopram (Lu 10 - 171 - B).

Para determinar la inhibición de la absorción se emplearon cinco concentraciones de fármaco que cubren tres decenas.

Las cpm medidas se representaron frente a las concentraciones de fármaco en una gráfica semilogarítmica, y se dibujó la curva en S que mejor se adaptaba. El valor de CI<sub>50</sub> se determinó como la concentración, a la que la absorción es 50% de la absorción total en las muestras testigos menos lo enlazado no específicamente y la absorción en presencia de 10 µM de citalopram.

TABLA 1

*Resultados de los ensayos farmacológicos*

Compuesto	Potenciación de 5 - HTP DE <sub>50</sub> µmol/kg	Inhibición de absorción de 5 - HT CI <sub>50</sub> (nM)
(+) - citalopram	2,0	1,1
(-) - citalopram	120	150
(±) - citalopram	3,3	1,8

El (+) - 1 - (3 - dimetilaminopropil) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1,3 - dihidroisobenzofurano - 5 - carbonitrilo((+) - citalopram) y sus sales de adición de ácidos no tóxicos pueden administrarse a animales, tales como perros, gatos, caballos y ovejas, (incluso a seres humanos), tanto oralmente como parenteralmente, y puede emplearse en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes o en forma de soluciones estériles usuales para inyección.

Más cómodamente los compuestos de Fórmula 1 se administran oralmente en forma de dosis unitarias tales como comprimidos o cápsulas, conteniendo cada dosis unitaria la amina libre o una sal de adición de ácido no tóxico de uno de los citados compuestos en una cantidad desde unos 0,10 mg hasta alrededor de 100 mg, preferentemente, sin embargo, desde unos 5 mg hasta 50 mg, calculados en amina libre, variando la dosis total diaria generalmente en el intervalo desde alrededor de 1,0 hasta unos 500 mg. Las dosis exactas individuales así como las dosis diarias se determinarán en cada caso particular según los principios médicos establecidos bajo la dirección de un médico.

Al preparar comprimidos, el principio activo se mezcla, en la mayor parte de los casos, con los excipientes ordinarios de los comprimidos, tales como almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa y gomas.



## ES 2 068 891 T3

Ejemplos típicos de formulaciones que contienen como principio activo (+) - citalopram en forma de una sal de adición de ácido son los que siguen:

### 1) Comprimidos que contienen 5 mg de (+) - citalopram calculado en base libre:

5	Compuesto 20	5 mg
	Lactosa	18 mg
	Almidón de patata	27 mg
	Sacarosa	58 mg
10	Sorbitol	3 mg
	Talco	5 mg
	Gelatina	2 mg
	Povidona	1 mg
15	Estearato de magnesio	0,5 mg

### 2) Comprimidos que contienen 50 mg de (+) - citalopram calculado en base libre:

	(+) - citalopram	50 mg
20	Lactosa	16 mg
	Almidón de patata	45 mg
	Sacarosa	106 mg
	Sorbitol	6 mg
25	Talco	9 mg
	Gelatina	4 mg
	Povidona	3 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg

### 3) Jarabe que contiene por mililitro:

	(+) - citalopram	10 mg
	Sorbitol	500 mg
35	Goma tragacanto	7 mg
	Glicerina	50 mg
	Metil - parabén	1 mg
	Propil - parabén	0,1 mg
	Etanol	0,005 ml
40	Agua	hasta 1 ml

### 4) Solución para inyección que contiene por mililitro:

45	(+) - citalopram	50 mg
	Acido acético	17,9 mg
	Agua estéril	hasta 1 ml

### 5) Solución para inyección que contiene por mililitro:

50	(+) - citalopram	10 mg
	Sorbitol	42,9 mg
	Acido acético	0,63 mg
	Hidróxido sódico	22 mg
55	Agua estéril	hasta 1 ml

Se pueden emplear cualquiera de los demás excipientes de compresión farmacéutica siempre que éstos sean compatibles con el principio activo, y las composiciones adicionales y las formas de dosificación pueden ser similares a las actualmente utilizadas en los neurolépticos, analgésicos o antidepresivos.

También las combinaciones de (+) - citalopram así como de sus sales de ácidos no tóxicos con otros principios activos, especialmente con otros neurolépticos, timolépticos, tranquilizantes o analgésicos caen

dentro del alcance de la presente invención.

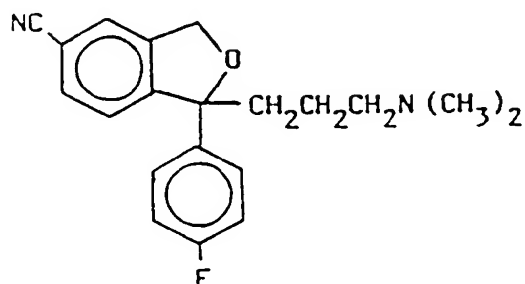
Como se ha expresado anteriormente, al aislar los enantiómeros de citalopram en forma de una sal de adición de ácido, los ácidos se seleccionan preferiblemente de modo que contengan un anión que no sea tóxico y sea farmacológicamente aceptable, como mínimo a dosis terapéuticas usuales. Como sales representativas que se incluyen en este grupo preferente están los hidroclozuros, hidrobromuros, sulfatos, acetatos, fosfatos, nitratos, metanosulfonatos, etano - sulfonatos, lactatos, citratos, tartratos o bitartratos, pamoatos y maleatos de las aminas de Fórmula I. Hay otros ácidos que son igualmente adecuados y que pueden emplearse si se desea. Por ejemplo : se pueden emplear además los ácidos fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, salicílico, bismetilensalicílico, propiónico, glucónico, málico, malónico, mandélico, cinámico, citracónico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, bencenosulfónico y sulfámico como ácidos formadores de sales de adición de ácido.

Cuando se desea aislar un compuesto de la invención en forma de base libre, esto se puede realizar según el procedimiento convencional de disolver en agua la sal aislada o sin aislar, tratarla con un material alcalino adecuado, extraer la base libre liberada con un disolvente orgánico adecuado, secar el extracto y evaporar a sequedad o someter a destilación fraccionada para realizar el aislamiento de la amina básica libre.

La invención comprende además un método para el alivio, paliación, mitigación o inhibición de las manifestaciones de ciertas anormalidades fisiológicas - psicológicas de los animales, especialmente depresiones mediante la administración al animal, incluyendo los seres humanos, de una cantidad adecuada de (+) - citalopram o de una de sus sales de adición de un ácido no tóxicas. Una cantidad adecuada sería desde alrededor de 0,001 mg hasta alrededor de 10 mg por kg de peso por unidad de dosis, y desde unos 0,003 miligramos hasta alrededor de 7 miligramos por kg de peso al día.

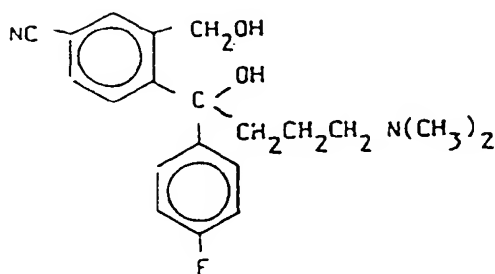
# REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de (+) - 1 - (3 - dimetilaminopropil) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1,3 - dihidroisobenzofuran - 5 - carbonitrilo que tenga la fórmula general



I

y de sus sales de adición de ácido no tóxicas que comprende convertir ( - ) - 4 - [4 - (dimetilamino) - 1 - (4' - fluorofenil) - 1 - hidroxil - 1 - butil] - 3 - (hidroximetil)benzonitrilo o un monoéster suyo que tiene la fórmula



II

donde R es H o un grupo éster lábil, de una forma estereoselectiva y, luego aislar el compuesto de Fórmula I como tal o como una de sus sales de adición de ácido no tóxicas.

2. Un método según la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula I se aísla como la sal de adición del ácido pamoico.

**NOTA INFORMATIVA:** Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.